

PCT/KR 03/02293

P2/KR 29.10.2003

PCT/KR03/2293



REC'D 25 NOV 2003

WIPO PCT

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0071808
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 11월 19일
Date of Application NOV 19, 2002

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

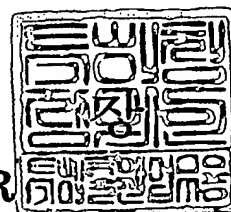
출원인 : 한국과학기술연구원
Applicant(s) KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



2003 년 10 월 29 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.11.19
【발명의 명칭】	세포배양용 복합 생물반응기
【발명의 영문명칭】	HYBRID BIOREACTOR FOR CELL CULTURE
【출원인】	
【명칭】	한국과학기술연구원
【출원인코드】	3-1998-007751-8
【대리인】	
【성명】	이원희
【대리인코드】	9-1998-000385-9
【포괄위임등록번호】	1999-041511-2
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최귀원
【성명의 영문표기】	CHOI, Kui Won
【주민등록번호】	580206-1109120
【우편번호】	130-792
【주소】	서울특별시 동대문구 회기동 신현대 아파트 1-504
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	배태수
【성명의 영문표기】	BAE, Tae Soo
【주민등록번호】	710401-1123019
【우편번호】	139-914
【주소】	서울특별시 노원구 월계2동 초안아파트 201동 211호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김정규
【성명의 영문표기】	KIM, Jung Kyu
【주민등록번호】	740416-1906013

【우편번호】	613-100
【주소】	부산광역시 수영구 광안동 79-1번지 우양빌딩 4층
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이창양
【성명의 영문표기】	LEE, Chang Yang
【주민등록번호】	751013-1064119
【우편번호】	142-063
【주소】	서울특별시 강북구 번3동 237번지 주공아파트 303동 1115호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 이원희 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	8 면 8,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	10 항 429,000 원
【합계】	466,000 원
【감면사유】	정부출연연구기관
【감면후 수수료】	233,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 동물세포를 체외에서 배양하기 위한 생물반응기에 관한 것으로서, 배양되는 세포에 압축변형 및 전단변형의 적용을 동시에 수행할 수 있도록 하기 위하여, 다수의 배양용기 어셈블리, 압축변형용 모터, 전단변형용 모터, 상기 배양용기 어셈블리 각각의 하단부를 고정하며 외주면에 치형이 형성된 다수의 하부지지블록을 구비하는 하부지지판, 압축변형용 모터와 연동하도록 결합되는 볼스크류, 볼스크류에 결합되어 상하 왕복운동하며 상기 배양용기 어셈블리 각각의 하단부를 고정하는 다수의 압축변형지지체를 구비하는 가압판, 및 전단변형용 모터의 회전력을 상기 다수의 하부지지블록에 전달하기 위한 전단변형기어 동력전달수단으로 이루어져, 세포의 증식을 촉진하는 전단변형과 세포의 분화를 촉진하는 압축변형을 동시에 인가할 수 있도록 하는 세포배양용 복합 생물반응기를 제공한다.

【대표도】

도 2

【색인어】

압축변형, 전단변형, 볼스크류, 세포증식, 세포분화

【명세서】

【발명의 명칭】

세포배양용 복합 생물반응기{HYBRID BIOREACTOR FOR CELL CULTURE}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 생물반응기의 내부구조를 도시한 사시도,

도 2는 도 1의 종단면도,

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 하부지지블럭의 구조를 상세히 도시한 종단면도,

도 4는 도 2의 A부분에 도시된 본 발명의 일 실시예에 따른 압축변형지지체를 상세도시한 종단면도,

도 5는 도 2의 B부분에 도시된 본 발명의 일 실시예에 따른 배양용기 어셈블리를 상세도시한 종단면도,

도 6은 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 배양용기 어셈블리를 상세도시한 종단면도,

도 7은 본 발명에 따른 생물반응기의 외부케이스를 덮은 상태를 도시한 사시도.

도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

5: 압축변형용 모터 10: 주지지대

20: 하부회전지지판 25: 전단변형용 모터

30: 모터하우징 40: 상부전단변형기어

41: 하부전단변형기어 50: 주 회전축

60: 가압판 65: 가이드컬럼

70: 하부지지블럭 80: 압축변형지지체

90: 볼스크류 100: 배양용기 어셈블리

110: 압축로드 120: 다공성 지지체

130: 고정로드 150: 외부케이스

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<18> 본 발명은 동물세포를 체외에서 배양하기 위한 생물반응기에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 세포의 증식(proliferation) 및 분화(differentiation)를 촉진하기 위하여 동물세포를 배양하는 배양용기에 압축변형 및 전단변형을 포함하는 기계적자극을 복합적으로 인가할 수 있도록 하는 생물반응기에 관한 것이다.

<19> 조직공학은 동물세포를 체외에서 배양하여, 인체의 근육조직 및 장기 등과 같은 손상된 생체조직의 재생, 인공장기의 개발, 배양된 세포에서 생산하는 단백질을 이용한 생리활성 물질 및 촉진제의 개발 등에 응용되도 있는 첨단 바이오 기술이다.

<20> 조직공학의 발전은 유전공학 및 인체 치료용 단백질의 기능을 규명하기 위한 단백질의 수요증대에 부응하고, 신의약품 개발에 응용될 수 있으며, 동물세포 배양기술을 이용한 인공치아 및 인공피부 등 인공장치 개발을 통한 신의료기술의 개발을 가능케 하며, 궁극적으로 사회 복지 및 인류의 삶의 질을 향상시키는데 기여하고 있으며, 이러한 조직공학 발전의 이면에는 생물반응기(bioreactor)의 역할이 지대한 실정이다.

- 21> 일반적으로, 동물세포의 증식 및 분화에 관한 수 많은 연구를 통해 축적된 결과에 따르면, 동물세포의 증식 및 분화에 영향을 미치는 요인으로서 두드러진 역할을 하는 것으로는 크게 3가지의 요소가 있는 것으로 알려져 있다. 여기서, 3가지의 요소는 화학적자극, 전기적자극 및 기계적자극이 바로 그것이다.
- 22> 종래 화학적자극 및 전기적자극을 응용하여 동물세포의 성장 및 분화를 촉진하고자 한 연구는 활발하게 진행되어 왔으며, 조직공학을 연구함에 있어서 다양하게 적용되어 왔다. 그러나, 동물세포의 증식 및 분화의 촉진과 관련하여 기계적자극을 응용하는 것과 관련한 연구는 활발하지 못 하였으며, 다만 몇몇 연구에서 나온 결과에 따르면 압축변형을 인가했을 때 세포의 분화가 촉진되고, 전단변형을 인가했을 때 세포의 성장이 촉진되는 것으로 보고되고 있는 실정이며, 또한 밀폐된 배양용기 내부의 단지 수압을 조절함으로써 기계적자극에 해당하는 압축변형을 세포에 인가하는 것과 같은 기초적인 수준의 방법을 이용하는 생물반응기 정도가 소개되고 있는 실정이다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <23> 이상과 같은 종래기술을 배경으로 발명한 것으로서,
- <24> 본 발명의 목적은 동물세포의 증식 및 분화를 촉진하는 요소들 가운데 기계적자극에 해당하는 압축변형 및 전단변형의 적용을 동시에 수행할 수 있도록 함으로써, 보다 효과적으로 동물세포의 증식 및 분화를 촉진할 수 있는 복합 생물반응기를 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <25> 이를 실현하기 위한 본 발명은,
- <26> 세포배양용 생물반응기에 있어서,
- <27> 긴 출력축을 구비하는 압축변형용 모터;
- <28> 상기 압축변형용 모터가 내장되며 중심부에 상향으로 연장되는 중공형의 지지컬럼을 구비하는 주지지대;
- <29> 상기 압축변형용 모터의 출력축 단부에 장착되는 상하이송용 볼스크류와, 상기 볼스크류와 결합되며 중심부에 하향으로 연장되는 중공형의 가이드컬럼을 구비하는 가압판과, 상기 하부지지블럭과 일대일 대응하는 상기 가압판의 가장자리 위치에 각각 독자적인 회전이 가능하도록 설치되는 다수의 압축변형지지체를 포함하는 상부가압수단;
- <30> 중심부에 관통공이 형성되며 상기 주지지대 상에 중심이 일치하도록 장착되는 하부지지판과, 이 하부지지판의 가장자리에 각각 독자적인 회전이 가능하도록 설치되며 각각의 외주면에 치형이 형성되는 다수의 하부지지블럭을 포함하는 하부지지수단;
- <31> 출력축에 주동기어가 장착되는 전단변형용 모터;
- <32> 하부지지판의 관통공에 결합되는 중공형의 주회전축과, 상기 하부지지판의 하부에 위치하여 상기 주동기어와 맞물리도록 주회전축에 결합되는 하부전단변형기어와, 상기 하부지지판의 상부에 위치하여 상기 모든 하부지지블럭과 맞물리도록 주회전축에 결합되는 상부전단변형기어를 포함하는 회전수단; 및

- <33> 상기 각 하부지지블럭 및 각각에 대응하는 압축변형지지체에 상하단부가 고정되도록 장착되는 다수의 배양용기 어셈블리;를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기를 제공한다.
- <34> 여기서, 상기 각 하부지지블럭은 하부의 소경부가 상기 하부지지판에 베어링으로 고정되며, 외주면에 차형이 형성되는 상부의 대경부는 상면에 하향의 결합홈을 구비하는 것을 특징으로 한다.
- <35> 그리고, 상기 각 압축변형지지체는 상향의 지지홈을 구비하는 하단플랜지부와 스프링을 지지하기 위한 중단플랜지부 및 이탈방지용 상단플랜지부를 구비하는 고정로드와, 상기 가압판에 베어링으로 고정되며 상기 고정로드가 왕복가능하도록 하는 가이드구멍을 구비하는 상부지지블럭과, 상단면에 상기 고정로드가 관통하는 통공을 구비하며 하단의 테두리부가 상기 상부지지블럭의 상면에 결합되는 지지하우징, 및 상기 중단플랜지부와 상기 지지하우징의 상면에 사이에 위치하는 지지스프링을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- <36> 한편, 상기 배양용기 어셈블리는 세포의 배양공간이 되는 배양튜브와, 이 튜브의 상측 개구부를 밀봉하며 중심부에 압축가이드구멍을 구비하는 밀봉마개와, 상기 압축가이드구멍을 관통하며 하단부에 상기 튜브의 내경에 대응하는 외경을 갖는 압축헤드를 구비하는 압축로드를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- <37> 아울러, 상기 밀봉마개는 상기 압축로드와의 중첩부위에 위치하는 하나 이상의 밀봉용 O-링을 구비하는 것을 특징으로 하며, 상기 배양튜브 어셈블리는 배양튜브의 외주면 하부를 감싸도록 장착되는 힌방지부재를 더 구비하는 것을 특징으로 한다.

- 38> 더불어, 상기 배양튜브 내부에 내장되는 원기동형의 다공성 세포지지체를 더 구비하는 것을 특징으로 한다.
- 39> 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 첨부되는 도면에 의거하여 더욱 상세하게 설명한다.
- 40> 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 생물반응기의 내부구조를 도시한 사시도이고, 도 2는 도 1의 종단면도이다.
- 41> 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 복합 생물반응기는, 압축변형용 모터(5), 전단변형용 모터(25), 주지지대(10), 하부지지수단, 회전수단, 상부가압수단 및 배양용기 어셈블리(100)로 이루어진다.
- 42> 도 1 및 도 2에 도시한 바와 같이, 상기 주지지대(10)의 중심부에 압축변형용 모터(5)가 내장되며, 이 주지지대(10)는 상기 압축변형용 모터(5)의 상부로부터 수직상방으로 연장되는 중공형의 지지컬럼(11)을 구비한다. 이 지지컬럼(11)의 중공부를 통해 상기 압축변형용 모터(5)의 출력축(7)이 상방으로 관통하며, 따라서 출력축(7)의 끝단이 상부로 노출된다. 그리고, 압축변형용 모터(5)는 반드시 정역회전이 가능한 모터가 채택된다.
- 43> 상기 하부지지수단은 상기 주지지대(10) 위에 위치하게 되는 것으로서, 주지지대(10)에 결합되는 하부지지판(20)과, 이 하부지지판(20)에 설치되는 다수의 하부지지블럭(70)으로 구성된다.
- 44> 하부지지판(20)은 원판형으로 구비되는 주지지부(18)와, 이 주지지부(18)의 일측 외주면에서 연장되는 돌출부(19)로 구분되어 있다. 주지지부(18)는 그 중심부에 후술하는 주회전축(50) 장착용도의 관통공(13)을 구비하고, 중심을 기준으로 가장자리측에 근접한 임의의 한 원

주상에 등간격으로 배열되는 다수의 고정홈(55)이 형성되어 있다. 각 고정홈(55)에는 상기 다수의 하부지지블럭(70)이 회전이 가능하도록 베어링(71)을 사용하여 고정된다.

<45> 상기 돌출부(19)는 자체의 중심부에 전단변형용 모터(25)의 출력축(23)이 관통할 수 있는 통공을 구비한다. 상기 전단변형용 모터(25)는 모터하우징(30)에 내장된 상태로 상기 돌출부(19)에 형성된 통공을 통해 그 출력축(23)이 하부로 돌출하도록 장착된다. 그리고, 상기 돌출부(19) 아래로 노출되는 상기 전단변형용 모터(25)의 출력축(23)에 주동기어(21)가 장착된다.

<46> 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 하부지지블럭의 구조를 상세히 도시한 종단면도이다

<47> 상기 각 하부지지블럭(70)은, 도 3에 도시한 바와 같이, 하부의 소경부(72)와 상부의 기어부(73)로 구분되어 있다. 상기 소경부(72)는 상기 하부지지판(20)의 고정홈(55)에 회전이 가능하도록 베어링(71)으로 고정되며, 상기 기어부(73)는 그 외주면에 치형이 형성되어 있어서 상기 상부전단변형기어(40)와 맞물린 상태에서 회전력을 전달받게 된다. 그리고, 기어부의 상면 중심부에서 하방으로 함몰된 결합홈(74)을 구비하며, 이 결합홈(74)은 후술하는 배양용기 어셈블리(100)의 배양튜브(103)의 하단부 형상에 대응하도록 형성된다.

<48> 상기 회전수단은 주회전축(50)과, 하부전단변형기어(41), 상부전단변형기어 (40)로 구성된다.

<49> 도 2에 도시한 바와 같이, 상기 주회전축(50)은 상기 하부지지판(20)의 관통공에 베어링(45)을 통해 회전가능하게 결합된다. 그리고, 상기 하부전단변형기어(41)는 하부지지판(20)의 하부에 위치하여 상기 주동기어(21)와 맞물리도록, 주회전축(50)의 하단부 외주면에 결

합되며, 상기 상부전단변형기어(40)은 하부지지판(20)의 상부에 위치하여 상기 모든 하부지지블럭(70)과 맞물리도록 주회전축(50)의 상단부 외주면에 결합된다.

- 50> 즉, 전단변형용 모터(25)의 회전력이 주동기어(21), 하부전단변형기어(41), 주회전축(50), 상부전단변형기어(40)에 순차적으로 전달되고, 최종적으로 상부전단변형기어(40)에 맞물린 모든 하부지지블럭(70)에 전달되어, 하부지지블럭(70)의 독자적인 회전이 가능하게 되는 것이다.
- 51> 회전수단에 대한 다른 일 실시예로서, 상기 주동기어는 벨트구동방식으로 구동하기 위해 소직경의 주동폴리로 대체하고, 상기 하부전단변형기어는 하부전단변형폴리로 대체하며, 부가적으로 두 폴리가 연동되도록 하는 벨트를 더 구비하도록 구성하는 것도 가능하다.
- 52> 역시 도 2에 도시한 바와 같이, 상기 상부가압수단은 상기 압축변형용 모터(5)의 출력축(7) 단부에 장착되는 상하이송용 볼스크류(90)과, 이 볼스크류(90)에 결합된 상태에서 상하이송됨에 따라 상기 배양용기 어셈블리(100)에 교번압축하중을 제공하는 가압판(60)과, 이 가압판(60)의 가장자리에 장착되어 상기 배양용기 어셈블리(100)의 상부를 고정하는 다수의 압축변형지지체(80)로 이루어진다.
- 53> 상기 볼스크류(90)는 공지의 것으로서, 외주면에 암나사가 형성된 내부체가 상기 출력축(7)에 결합되고, 내주면에 암나사가 형성된 외부체가 상기 가압판에 결합되어, 상기 압축변형용 모터(5)의 정역회전에 따른 상하왕복이송력을 가압판(60)을 통해 상기 배양용기 어셈블리(100)에 교번압축하중으로 작용하도록 전달한다.
- 54> 상기 가압판(60)은, 도 2에 도시한 바와 같이, 그 중심부에 하향으로 연장되는 중공형의 가이드컬럼(65)을 구비하고 있으며, 이 가이드컬럼(65)은 상기 주지지대(10)의 지지컬럼(11)

의 내주면에 가이드되어 가압판(60)이 회전은 구속된 상태에서 원활하게 상하로 왕복운동할 수 있도록 한다. 즉, 상기 지지컬럼(11)은 그 내주면에 축방향으로 형성되는 다수의 가이드홈(12)을 구비하며, 상기 가이드컬럼(65)은 그 외주면에 상기 가이드홈(12)에 대응하는 가이드레일(66)이 구비되어 있어서, 상호간에 회전은 구속되도록 하고 축방향의 직선왕복운동만 허용되도록 한다. 그리고, 상기 가압판(60)은 자체의 가장자리에 상기 다수의 압축변형지지체(80)를 장착하기 위한 다수의 결합구멍(57)을 구비한다. 이 결합구멍(57)은 상기 고정홈(55)와 마찬가지로 가압판(60)의 중심을 기준으로 가장자리측에 근접한 임의의 한 원주상에 등간격으로 배열되는 것으로서, 각각에 고정되는 압축변형지지체(80)가 상기 고정홈(55)에 고정되는 하부지지블럭(70)과 하나의 수직선상에 일대일로 대응하게 된다.

55> 도 4는 도 2의 A부분에 도시된 본 발명의 일 실시예에 따른 압축변형지지체(80)를 상세 도시한 종단면도이다.

56> 상기 압축변형지지체(80)는, 도 4에 상세히 도시한 바와 같이, 상향의 지지홈(121)을 구비하는 하단플랜지부(127)와 지지스프링(145)을 지지하기 위한 중단플랜지부(123) 및 이탈방지용 상단플랜지부(125)를 구비하는 고정로드(130)와, 상기 가압판(60)에 베어링(67)으로 고정되며 상기 고정로드(130)가 왕복가능하도록 하는 가이드구멍(131)을 구비하는 상부지지블럭(135)과, 상단면에 상기 고정로드(130)가 관통하는 통공을 구비하며 하단의 테두리부가 상기 상부지지블럭(135)의 상면에 결합되는 지지하우징(140), 및 상기 중단플랜지부(123)와 상기 지지하우징(140)의 상면에 사이에 위치하는 지지스프링(145)으로 구성되어, 배양용기 어셈블리(100)의 용이한 탈착이 가능하며, 하단지지블럭(70)의 회전에 따라 같이 회전하여 배양용기 어셈블리의 독자적인 회전이 가능하도록 한다.

- 7> 상기 고정로드(130)의 하단플랜지부(127)는 상협하광의 테이퍼형으로 형성되며, 상기 상부지지블럭(135)의 가이드구멍(131)은 상기 하단플랜지부(127)의 형상에 대응하도록 형성된다. 상기 고정로드(130)는 평상시에, 도 4에 도시한 바와 같이, 상기 지지스프링(145)에 의해 가이드구멍(131) 하부로 하강한 상태에 놓이며, 세포배양을 위한 작동시에 상기 가압판(60)의 하강에 의해 상기 하단플랜지부(127)가 상기 가이드구멍(131)의 내주면에 밀착된 상태로 회전하게 된다.
- 58> 도 5는 도 2의 B부분에 도시된 본 발명의 일 실시예에 따른 배양용기 어셈블리(100)를 상세도시한 종단면도이다.
- 59> 상기 배양용기 어셈블리(100)는 상기 각 하부지지블럭(70)에 자체의 하단부가 고정되고, 각 하부지지블럭(70)에 대응하는 각 압축변형지지체(80)에 자체의 상단부가 고정되도록 장착되어 회전수단에 의해 전달되는 회전력을 전달 받아 각기 독자적으로 회전함으로써, 그 내부에서 배양되는 세포에 전단변형력을 가하게 된다.
- 60> 좀 더 상세히 설명하면, 도 5에 상세히 도시한 바와 같이, 상기 배양용기 어셈블리(100)는 세포의 배양공간이 되는 배양튜브(103)와, 이 튜브의 상측 개구부를 밀봉하며 중심부에 압축가이드구멍을 구비하는 밀봉마개(105)와, 상기 압축가이드구멍을 관통하며 하단부에 상기 배양튜브(103)의 내경에 대응하는 외경을 갖는 압축헤드(107)를 갖는 압축로드(110)를 포함한다. 또한, 압축로드(110)은 상기 압축변형지지체와의 견고한 결합을 위해 상단부에 결합돌기(111) 및 결합플랜지(113)를 구비한다.
- 61> 여기서, 상기 밀봉마개(105)는 상기 압축로드(110)와의 중첩부위에 위치하는 하나 이상의 밀봉용 O-링(115)을 구비하도록 하여 배양튜브(103)를 외부와 완전히 차단하도록 한다.

- 2> 한편, 상기 배양튜브(103)의 외주면 하부를 감싸도록 장착되는 휜방지부재(117)를 구비함으로써 압축력이 가해졌을 때, 튜브에 휜이 발생하는 것을 방지하도록 하는것이 바람직하다.
- 33> 도 6은 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 배양용기 어셈블리를 상세도시한 종단면도이다.
- 34> 또한, 상기 배양튜브(103)는, 도 6에 도시한 바와 같이, 내부에 부착성 동물세포를 배양할 경우에 충분한 표면적을 얻기 위하여 상기 압축로드(105)의 압축헤드(107) 이하에 해당하는 배양튜브(103)의 내부공간에 대응하는 부피 및 형상을 갖는 즉, 계략적 원기둥형의 다공성 지지체(120)를 구비할 수 있다.
- 65> 상기 다공성 지지체(120)는 천연고분자 물질이나 합성고분자 물질을 이용하여 제작되며, 예를 들면, 키토산 및 콜라겐과 같은 천연고분자 물질이나, PLGA, PLA, PLLA와 같은 합성고분자 물질을 이용하여 제작된다. 이와 같은 다공성 지지체(120)는 동물세포가 부착될 수 있는 면적을 최대화 시키기 위한 것으로서, 150 내지 400 μm 정도의 기공크기(pore size)를 갖는 것을 사용한다.
- 66> 물론, 다른 장치의 변경 없이 단지 배양용기 어셈블리(100)의 교체만으로 부유성 세포 및 부착성 세포 모두의 증식 및 분화 촉진을 위해 사용될 수 있다.
- 67> 도 7은 본 발명에 따른 생물반응기의 외부케이스(150)를 덮은 상태를 도시한 사시도이다

- 38> 이상과 같은 본 발명에 따른 생물반응기는, 도 7에 도시한 바와 같이, 외부케이스(150)를 덮은 상태에서 독자적으로 또는 인큐베이터 내부에서 동물세포의 증식 및 분화를 촉진하기 위해 사용된다.
- 69> 이하, 상기한 바와 같은 본 발명에 따른 복합생물반응기의 작동에 관하여 설명한다.
- 70> 우선, 대응하는 하나의 하부지지블럭(70)과 하나의 압축변형지지체(80)에 각각 배양할 세포가 내장된 배양용기 어셈블리(100)를 각각 장착한다. 배양용기 어셈블리(100)는 우선 자체의 하단부 즉, 배양튜브(103)의 하단부를 상기 하부지지판(55)에 고정된 하부지지블럭(70)의 결합홈(74)에 삽입하고, 상기 압축변형지지체(80)의 고정로드(130)를 지지스프링(145)에 대항하여 들어올린 다음, 상기 압축로드(105)의 상단부 즉, 결합돌기(111)가 상기 고정로드(130)의 지지홈(121)에 삽입되도록 한 상태에서, 고정로드(130)를 들어 올린 힘을 해제하여 배양용기 어셈블리(100)가 지지스프링(145)에 의해 탄성지지되도록 고정한다.
- <71> 이와 같은 상태에서, 배양용기 어셈블리(100)에 압축변형 및 전단변형을 제공하기 위한 작동이 시작된다. 본격적인 작동에 앞서, 상기 압축변형용 모터(5)가 일정각도 회전하여 가압판(60)을 하강시켜, 상기 고정로드(130)의 경사진 외주면을 갖는 하단플랜지부(127)와 이에 대응하는 상기 상단지지블럭(135)의 지지구멍(131)이 밀착되도록 하며, 이 상태에서 본격적인 작동이 시작된다.
- <72> 상기 모터하우징(30) 내부에 장착된 전단변형용 모터(25)가 회전함에 따라, 전단변형용 모터(25)의 출력축(23)에 결합된 주동기어(21)와 맞물려 있는 상기 회전수단의 하부전단변형기어(41)가 회전하고, 하부전단변형기어(41)의 회전에 따라 주회전축(50) 및 주회전축(50)의 상

단부에 결합된 상부전단변형기어(40)이 회전하고, 따라서 상부전단변형기어(40)와 맞물려 있는 모든 하부지지블럭(70)이 독자적으로 회전하게 된다.

- 73> 상기 주동기어(21)와 하부전단변형기어(41)는 7:1 내지 8:1의 회전비를 갖도록 구비되는 것이 바람직하며, 배양하는 세포의 종류에 따라 최대 1000 rpm 이하에서 배양용기 어셈블리(41)의 회전속도가 조절된 상태로, 배양용기 어셈블리(100) 내부에 배양되는 세포에 전단변형력이 가해지도록 한다.
- 74> 그리고, 상기 압축변형용 모터(5)는 0.5 내지 1.0 Hz 정도의 속도로 정회전 및 역회전이 반복되도록 제어하여, 볼스크류(90)와 가압판(60)에 의한 교번압축하중이 배양용기 어셈블리(100)에 전달되어, 배양튜브(103) 내부에서 배양되는 세포에 압축변형이 가해지도록 하며, 작용하는 최대 압축하중은 최대 10% 정도의 압축변형률을 구현할 수 있는 정도로 조절된다.
- 75> 이상과 같은 방법으로 진행되는 세포배양작업은 한 번의 공정에서 최대 10^6 cycles 정도까지 교번압축하중을 배양용기 어셈블리(100)에 인가되도록 수행되며, 그 반복회수는 배양되는 세포의 종류와 배양 목적에 따라 적절히 조절할 수 있다.

【발명의 효과】

- <76> 이상과 같은 본 발명에 따른 복합 생물반응기는 세포의 증식을 촉진하는 전단변형과 세포의 분화를 촉진하는 압축변형을 동시에 인가할 수 있도록 하여, 배양용기 어셈블리에 수용된 채 배양되는 세포의 증식 및 분화를 기계적인 방법으로 동시에 촉진하는 효과를 갖는다.
- <77> 또한, 배양튜브 내부에 지지체를 구비하는 경우에는 부착성 세포의 배양이 가능하며, 지지체를 구비하지 않는 경우에는 부유성세포의 배양이 가능하다. 예를 들어, 골세포류, 연골세포

포류, 골육아세포주, 섬유모세포, 간질세포, 줄기세포, 간엽줄기세포 등 다양한 동물세포의 증식 및 분화를 촉진하기 위한 용도로 사용될 수 있으며, 따라서 근래 급속히 발전되고 있으며 중요성이 날로 부각되고 있는 조직공학적 연구 및 생산에 탁월한 기여가 가능한 것이다.

78> 더불어, 구비되는 모터를 방습모터로 채용할 경우 인큐베이터 내부에서도 사용이 가능한 등 다양하게 사용이 가능한 효과를 갖는 것이다.

79> 비록, 본 발명은 특정의 실시예와 관련하여 도시 및 설명하였지만, 첨부되는 특허청구범위에 의해 나타난 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 한도 내에서 다양한 개조 및 변화가 가능하다는 것을 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자라면 누구나 쉽게 알 수 있을 것이다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

다수의 배양용기 어셈블리;

압축변형용 모터;

압축변형용 모터와 연동하도록 결합되는 볼스크류;

볼스크류에 결합되어 상하 왕복운동하며 상기 배양용기 어셈블리 각각의 하단부를 고정하는 다수의 압축변형지지체를 구비하는 가압판;

상기 배양용기 어셈블리 각각의 하단부를 고정하며 외주면에 치형이 형성된 다수의 하부지지블록을 구비하는 하부지지판;

전단변형용 모터; 및

전단변형용 모터의 회전력을 상기 다수의 하부지지블록에 전달하기 위한 동력전달수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 2】

제 1항에 있어서,

상기 동력전달수단은 전단변형용 모터의 출력축에 설치되는 주동기어와, 상기 하부지지판의 중심부에 회전가능하도록 설치되는 중공형의 주회전축과, 상기 하부지지판의 하부에 위치하여 상기 주동기어와 맞물리도록 주회전축에 결합되는 하부전단변형기어와, 상기 하부지지판의 상부에 위치하여 상기 모든 하부지지블록과 맞물리도록 주회전축에 결합되는 상부전단변형

기어를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 3】

제 1항에 있어서,

상기 동력전달수단은 전단변형용 모터의 출력축에 설치되는 주동폴리와, 상기 하부지지판의 중심부에 회전가능하도록 설치되는 중공형의 주회전축과, 상기 하부지지판의 하부에 위치하도록 주회전축에 결합되며 상기 주동폴리와 벨트로 연동하는 하부전단변형폴리와, 상기 하부지지판의 상부에 위치하여 상기 모든 하부지지블럭과 맞물리도록 주회전축에 결합되는 상부전단변형기어를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 4】

긴 출력축을 구비하는 압축변형용 모터;

상기 압축변형용 모터가 내장되며 중심부에 상향으로 연장되는 중공형의 지지컬럼을 구비하는 주지지대;

상기 압축변형용 모터의 출력축 단부에 장착되는 상하이송용 볼스크류와, 상기 볼스크류와 결합되며 중심부에 하향으로 연장되는 중공형의 가이드컬럼을 구비하는 가압판과, 상기 하부지지블럭과 일대일 대응하는 상기 가압판의 가장자리 위치에 각각 독자적인 회전이 가능하도록 설치되는 다수의 압축변형지지체를 포함하는 상부가압수단;

중심부에 관통공이 형성되며 상기 주지지대 상에 중심이 일치하도록 장착되는 하부지지판과, 이 하부지지판의 가장자리에 각각 독자적인 회전이 가능하도록 설치되며 각각의 외주면에 치형이 형성되는 다수의 하부지지블럭을 포함하는 하부지지수단;

출력축에 주동기어가 장착되는 전단변형용 모터;

하부지지판의 관통공에 결합되는 중공형의 주회전축과, 상기 하부지지판의 하부에 위치하여 상기 주동기어와 맞물리도록 주회전축에 결합되는 하부전단변형기어와, 상기 하부지지판의 상부에 위치하여 상기 모든 하부지지블럭과 맞물리도록 주회전축에 결합되는 상부전단변형기어를 포함하는 회전수단; 및

상기 각 하부지지블럭 및 각각에 대응하는 압축변형지지체에 상하단부가 고정되도록 장착되는 다수의 배양용기 어셈블리;를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 5】

제 1항 또는 제 4항에 있어서,

상기 각 하부지지블럭은 하부의 소경부가 상기 하부지지판에 베어링으로 고정되며, 외주면에 치형이 형성되는 상부의 대경부는 상면에 하향의 결합홈을 구비하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 6】

제 1항 또는 제 4항에 있어서,

상기 각 압축변형지지체는 상향의 지지홈을 구비하는 하단플랜지부와 스프링을 지지하기 위한 중단플랜지부 및 이탈방지용 상단플랜지부를 구비하는 고정로드와, 상기 가압판에 베어링으로 고정되며 상기 고정로드가 왕복가능하도록 하는 가이드구멍을 구비하는 상부지지블럭과, 상단면에 상기 고정로드가 관통하는 통공을 구비하며 하단의 테두리부가 상기 상부지지블럭의 상면에 결합되는 지지하우징, 및 상기 중단플랜지부와 상기 지지하우징의 상면에 사이에 위치하는 지지스프링을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 7】

제 1항 또는 제 4항에 있어서,

상기 배양용기 어셈블리는 세포의 배양공간이 되는 배양튜브와, 이 튜브의 상측 개구부를 밀봉하며 중심부에 압축가이드구멍을 구비하는 밀봉마개와, 상기 압축가이드구멍을 관통하며 하단부에 상기 튜브의 내경에 대응하는 외경을 갖는 압축헤드를 구비하는 압축로드를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 8】

제 7항에 있어서,

상기 배양용기 어셈블리는 상기 밀봉마개와 상기 압축로드와의 중첩부위에 위치하는 하나 이상의 밀봉용 O-링을 구비하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【청구항 9】

제 8항에 있어서,

상기 배양튜브 어셈블리는 배양튜브의 외주면 하부를 감싸도록 장착되는 힌방지부재를 더 구비하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

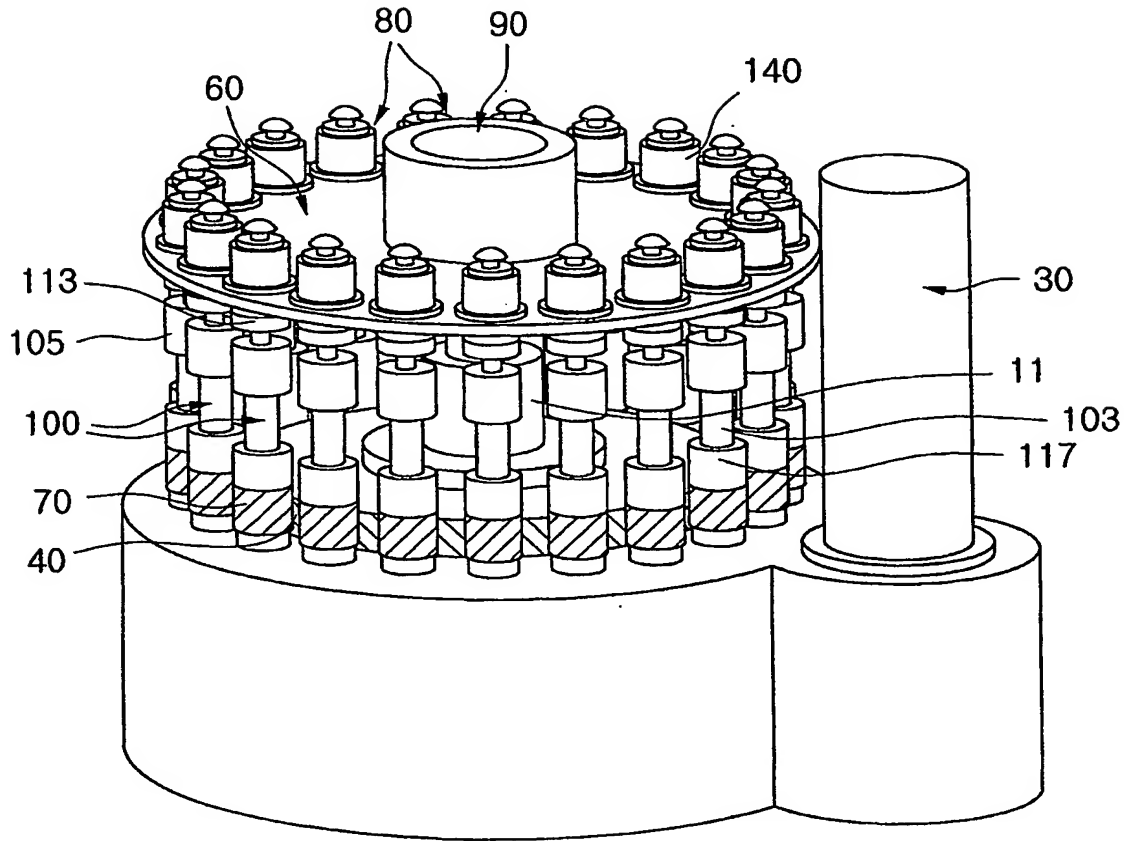
【청구항 10】

제 8항 또는 제 9항에 있어서,

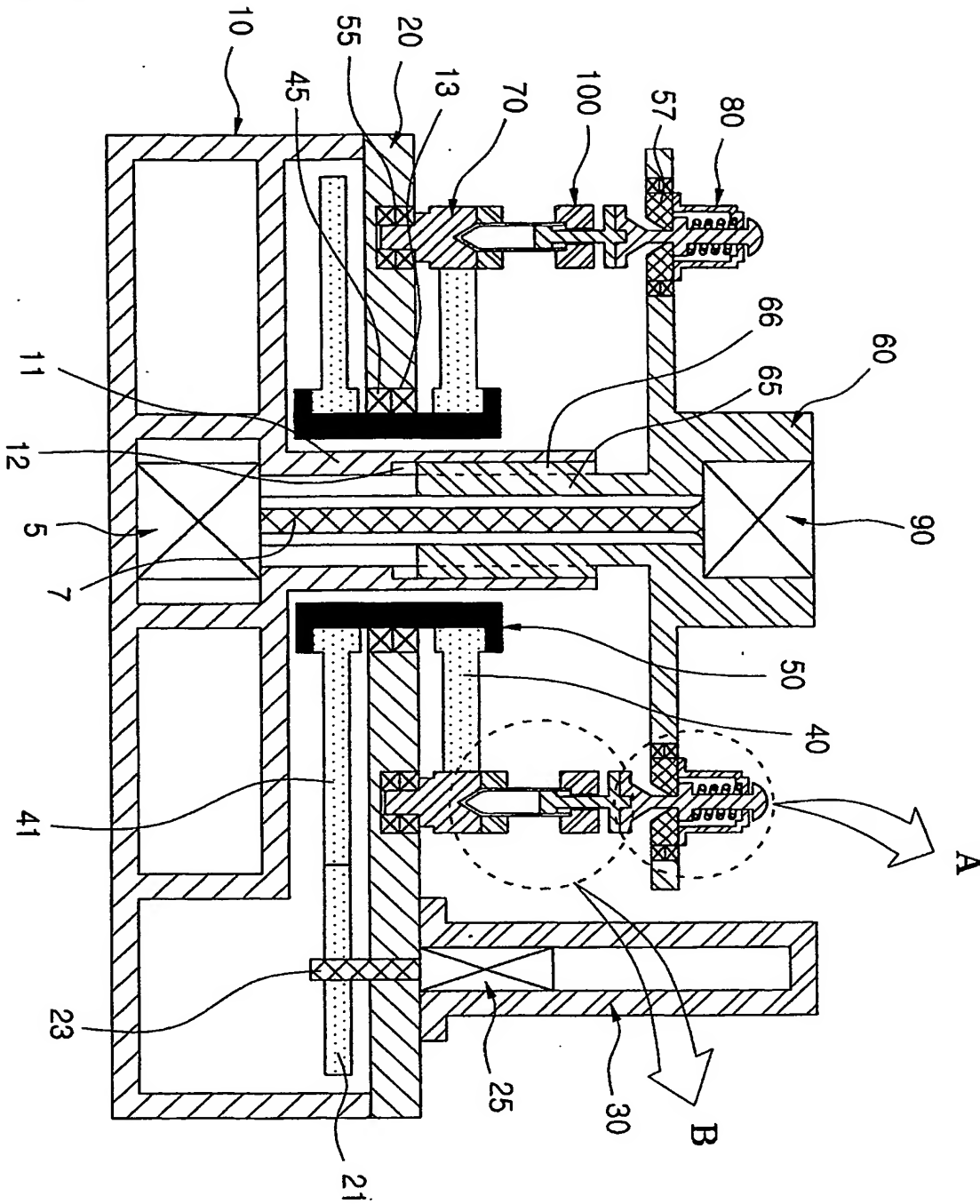
상기 배양튜브는 내부에 내장되는 원기둥형의 다공성 세포지지체를 구비하는 것을 특징으로 하는 세포배양용 복합 생물반응기.

【도면】

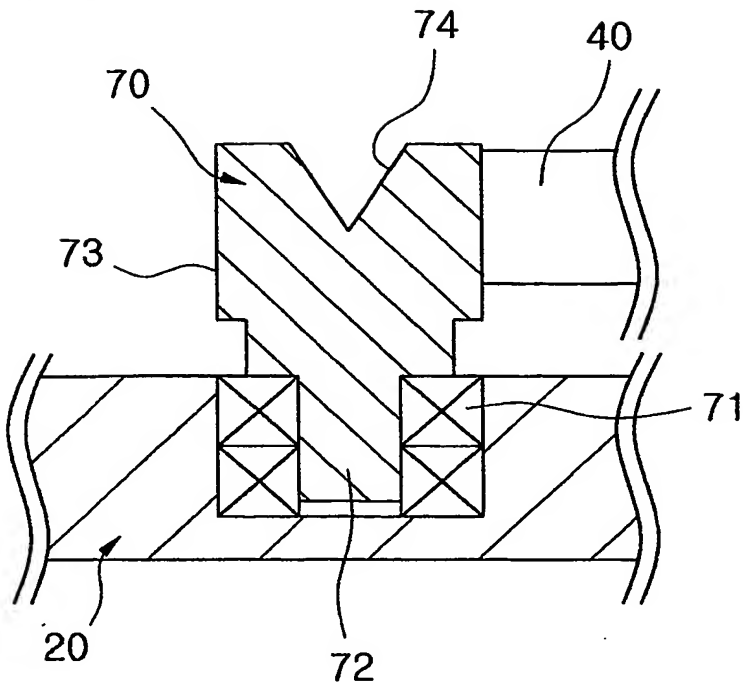
【도 1】



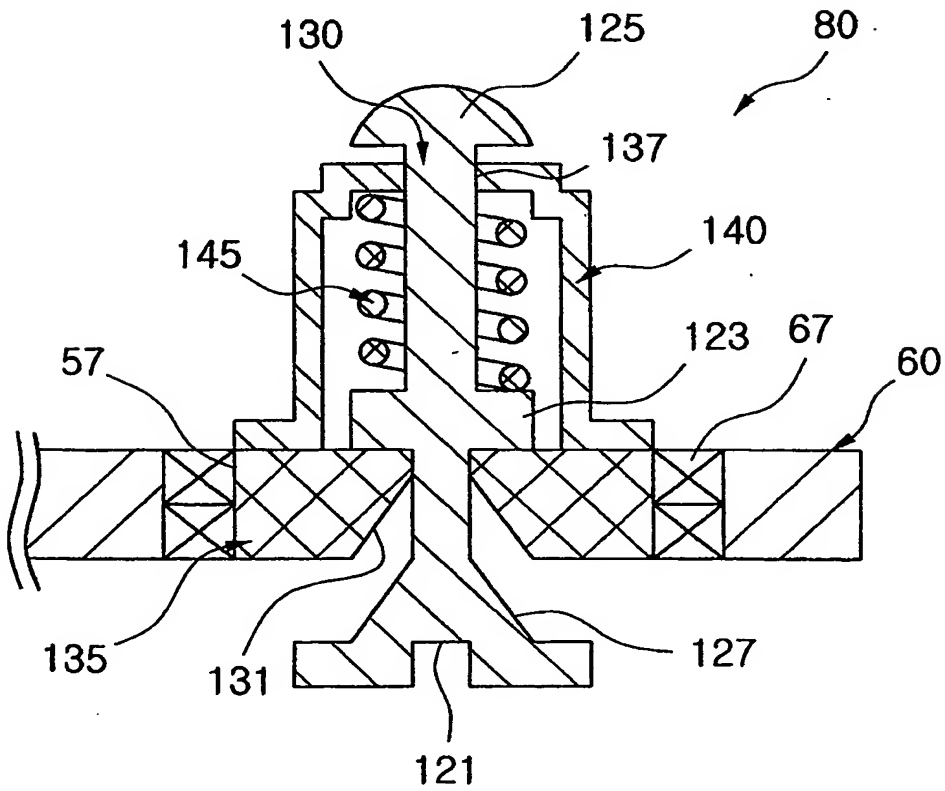
【도 2】



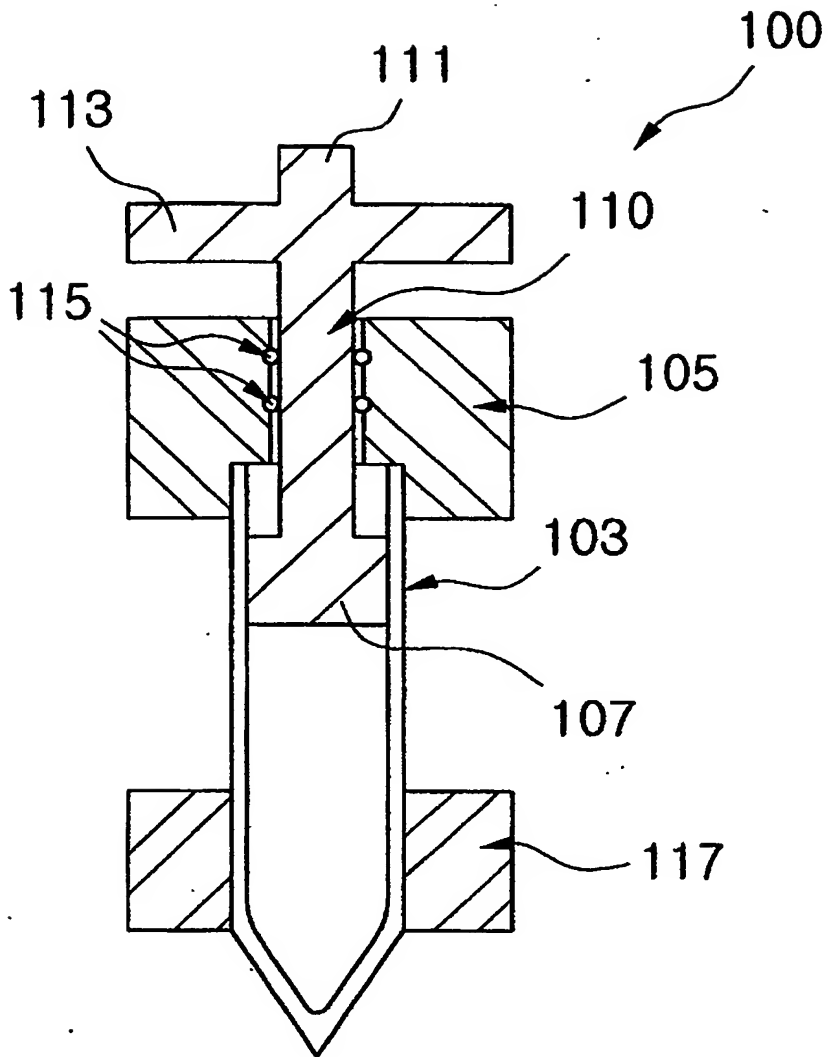
【도 3】



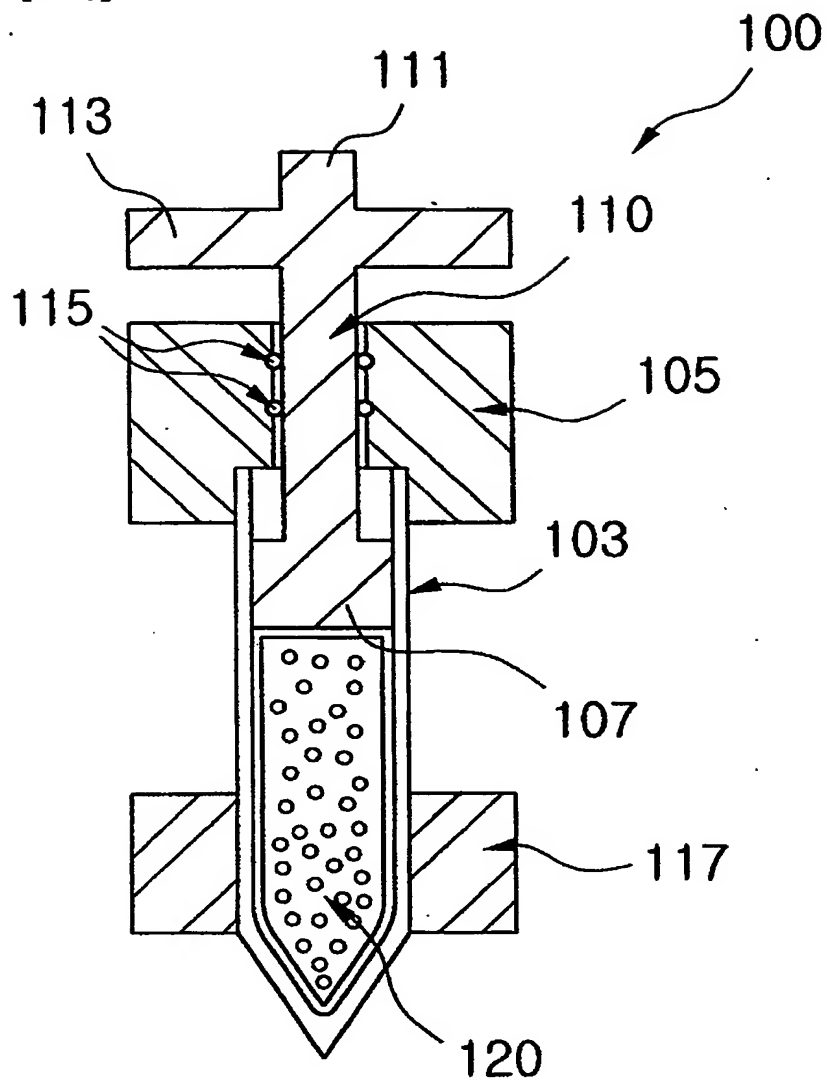
【도 4】



【도 5】



【도 6】



【도 7】

